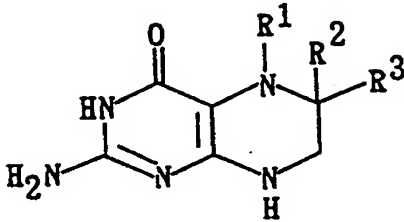




PCT

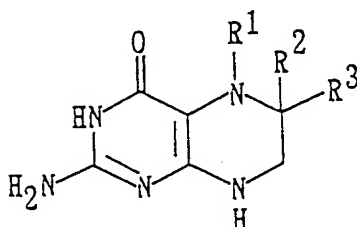
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/505 // C07D 475/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/43325</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月2日(02.09.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/J99/00917</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月26日(26.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/47720 1998年2月27日(27.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</p> <p>柏木厚典(KASHIWAGI, Atsunori)[JP/JP] 〒520-2264 滋賀県大津市大石東町832-15 Shiga, (JP)</p> <p>篠崎一哉(SHINOZAKI, Kazuya)[JP/JP] 〒520-2153 滋賀県大津市一里山1-4-1 グランドール一里山602 Shiga, (JP)</p> <p>西尾善彦(NISHIO, Yoshihiko)[JP/JP] 〒520-0818 滋賀県大津市西の庄5-25-504 Shiga, (JP)</p> <p>岡村富夫(OKAMURA, Tomio)[JP/JP] 〒520-2101 滋賀県大津市青山6-2-14 Shiga, (JP)</p> <p>戸田 昇(TODA, Noboru)[JP/JP] 〒581-0013 大阪府八尾市山本町南7-11-23 Osaka, (JP)</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>吉川隆一(KIKKAWA, Ryuichi)[JP/JP] 〒560-0012 大阪府豊中市上野坂1-11-15 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/J99/00917</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月26日(26.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/47720 1998年2月27日(27.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</p> <p>柏木厚典(KASHIWAGI, Atsunori)[JP/JP] 〒520-2264 滋賀県大津市大石東町832-15 Shiga, (JP)</p> <p>篠崎一哉(SHINOZAKI, Kazuya)[JP/JP] 〒520-2153 滋賀県大津市一里山1-4-1 グランドール一里山602 Shiga, (JP)</p> <p>西尾善彦(NISHIO, Yoshihiko)[JP/JP] 〒520-0818 滋賀県大津市西の庄5-25-504 Shiga, (JP)</p> <p>岡村富夫(OKAMURA, Tomio)[JP/JP] 〒520-2101 滋賀県大津市青山6-2-14 Shiga, (JP)</p> <p>戸田 昇(TODA, Noboru)[JP/JP] 〒581-0013 大阪府八尾市山本町南7-11-23 Osaka, (JP)</p>	<p>吉川隆一(KIKKAWA, Ryuichi)[JP/JP] 〒560-0012 大阪府豊中市上野坂1-11-15 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/J99/00917</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月26日(26.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/47720 1998年2月27日(27.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</p> <p>柏木厚典(KASHIWAGI, Atsunori)[JP/JP] 〒520-2264 滋賀県大津市大石東町832-15 Shiga, (JP)</p> <p>篠崎一哉(SHINOZAKI, Kazuya)[JP/JP] 〒520-2153 滋賀県大津市一里山1-4-1 グランドール一里山602 Shiga, (JP)</p> <p>西尾善彦(NISHIO, Yoshihiko)[JP/JP] 〒520-0818 滋賀県大津市西の庄5-25-504 Shiga, (JP)</p> <p>岡村富夫(OKAMURA, Tomio)[JP/JP] 〒520-2101 滋賀県大津市青山6-2-14 Shiga, (JP)</p> <p>戸田 昇(TODA, Noboru)[JP/JP] 〒581-0013 大阪府八尾市山本町南7-11-23 Osaka, (JP)</p>	<p>吉川隆一(KIKKAWA, Ryuichi)[JP/JP] 〒560-0012 大阪府豊中市上野坂1-11-15 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>			
<p>(54)Title: PREVENTIVES OR REMEDIES FOR DISEASES IN ASSOCIATION WITH VASCULAR FUNCTIONAL ANOMALY RELATING TO INSULIN RESISTANCE</p> <p>(54)発明の名称 インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療剤</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <div style="position: absolute; left: 630px; top: 655px;">(I)</div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Remedies for efficaciously preventing or ameliorating diseases in association with vascular function anomaly relating to insulin resistance. These remedies contain as the active ingredient compounds represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹ and R² represent each hydrogen, or R¹ and R² form together a single bond; and R³ represents -CH(OH)CH(OH)CH₃, -CH(OCOCH₃)CH(OCOCH₃)CH₃, -CH₃, -CH₂OH or phenyl when R¹ and R² represent each hydrogen, or R³ represents -COCH(OH)CH₃ when R¹ and R² form together a single bond.</p>				

(57)要約

本発明は、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患を有効に予防または改善する治療剤を提供することを目的とする。

本発明は 式 (I) :



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子を表すか、または一緒になって単結合を表し、 R^1 および R^2 が水素原子を表す場合には、 R^3 は $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 又はフェニル基を表し、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を表す場合には、 R^3 は $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ を表す]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジールランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア

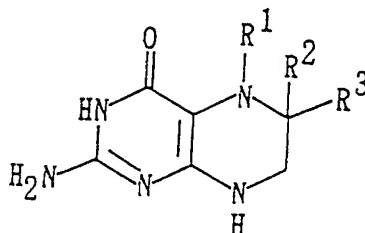
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明細書

インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療剤

発明の分野

本発明は、式（I）：



- 5 〔式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子を表すか、または一緒になって単結合を表し、 R^1 および R^2 が水素原子を表す場合には、 R^3 は $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 又はフェニル基を表し、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を表す場合には、 R^3 は $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ を表す〕
- 10 で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患を予防および／または治療するための薬剤に関する。

発明の背景

- 15 インスリン抵抗性は、2型糖尿病患者に観察される病態で、典型的には高インスリン状態下でも血糖値の下がらない状態または症状である。さらに近年、耐糖能異常、肥満、高血圧、高脂血症が1個体に重複している病態が報告され、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、内臓脂肪症候群と名付けられている。これらの病態の基盤にはインスリン抵抗性が存在し、各種動脈硬化性疾患の危険因子となることが大規模な疫学的研究により明らかにされており、その病態の解明
- 20 と予防が重要な臨床的課題となっている。

本発明者らは、血管内皮機能障害ならびにその進展した病態である動脈硬化形成過程、各種動脈硬化性疾患においてインスリン抵抗性が果たす役割について臨

床的に検討してきた。糖尿病以外の疾患、例えば非糖尿病の冠攣縮性狭心症例、
においても、他の危険因子とは独立した著明な高インスリン血症、即ちインスリ
ン抵抗性を認めることを初めて見出した (Shinozaki, K et al, *Circulation* 1995, 92:1749-1757)。また、労作
5 性狭心症や脳血管撮影で有意狭窄性病変を伴う症例でも著明なインスリンの抵抗
性の存在を明らかにした (Shinozaki, K et al, *Diabetes Care* 1996, 19:1-7; Shinozaki, K et al, *Stroke* 1996, 27:37-43)。さらに、*in vivo*で
のインスリン抵抗性と初期動脈硬化の存在も明らかにした (Shinozaki,
10 K et al, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17:3302-3310)。

一方、血管内皮は血管トーンスや血栓の形成に重要な役割を果たす場であるこ
とが知られていたが、1980年に初めて内皮由来弛緩因子 (endothel
ium-derived relaxing factor: EDRF) の存在
15 が報告された。その後、1987年にEDRFの本体が一酸化窒素 (NO) であ
ることが証明された。NOはガス状ラジカルであり、細胞膜を簡単に通り抜け、
循環制御、神経伝達、血小板凝集阻止、殺菌あるいは抗ガン作用など極めて多彩
な作用を示すことが明らかにされつつある。NOは、ヘム酵素やSH酵素群など
ど反応して代謝を制御するのみならず、スーパーオキシド (O_2^-) を初めとする
20 活性酸素種、生体チオール、アスコルビン酸などとクロストークしながら生理機
能と病理活性を発揮している。しかしながら、これらの分子種はいずれも不安定
なため、生体内でのその分子論的実体はなお不明な点が多い。

上述したように多彩な作用を有するNOは、L-アルギニンが酸化され、 N^G -
ヒドロキシル-L-アルギニンからL-シトルリンになる際に産生され、その反
25 応はNO合成酵素 (NO synthase: NOS) という酵素によって触媒さ
れる。NOSは、血管内皮、神経系、腎臓、血小板、心筋、平滑筋など幅広く存
在し、既にその遺伝子がクローニングされ、構造解析が行われている。その結果、
NOS遺伝子には補酵素として、カルモジュリン (CaM)、フラビン、NAD
PHの結合部位に加えて、本発明の有効成分である式 (I) の化合物に含まれる、

(6R)-L-エリスロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン (以下、「BH4」という) の結合部位が存在することが判明した。さらに、BH4が実際にNOSの機能制御に関与することも示唆されている。

本発明者らは、インスリン抵抗性状態では活性酸素種の産生亢進によって、血管トーンの異常及び血管内皮細胞障害をきたしているのではないかと、この仮説をたて、高インスリン状態が*in vivo*でスーパーオキシド生成に及ぼす影響と共に、内皮依存性血管弛緩能に及ぼす影響について検討した。その結果、外部からインスリンを投与した外因性の高インスリン状態では、血管内皮でのNOSの活性化を生じ、結果として血管弛緩能は保たれるが、インスリン抵抗性状態では何らかの機構によりNOSの活性化が障害されていることがわかった。よって、インスリン抵抗性状態ではNOの低下により相対的に血管壁でのスーパーオキシド過剰効果が生じることにより、動脈硬化促進及び血管収縮性の亢進をきたすのでは、と考えられる (Shinozaki, K., Kashiwagi, A. et al. : Superoxide anion impairs endothelium-dependent vascular relaxation in insulin resistant rat aortas. Jap. J. Pharmacology 75 (1997) suppl. 1, 11p)。

このように、インスリン抵抗性状態と血管内皮障害との関連性を示唆するような結果が得られるようになってきた。しかしながら、インスリン抵抗性に起因する血管機能異常を改善し、それに関連した種々の疾患を予防または治療するための薬剤については、種々の検討がなされ、チアゾリジンジオン誘導体がその候補薬剤として挙げられているが、未だ確実な結論には至っていない (Law, R. E. et al., Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia, J. Clin. Invest. 98:1897, 1996)。

また、近年、種々の血管疾患についての分子レベルからの究明により、内皮細胞をはじめとする血管を治療の場とする治療戦略が考えられており、そこでのEDRFの本体であるNOの産生制御、あるいは抗酸化作用を有する物質の適用が

最も期待される治療法のひとつであることが提唱されている (Gibbons, G. H., Dzau, V. J., Science. Vol. 272, 689-693, 1996年)。例えば、経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) や冠動脈バイパス術 (CABG) 後に惹起することが知られている酸化作用を有する代謝物質による冠動脈再狭窄に対し、ビタミンE類やプロブコール等の抗酸化作用を有する物質が酸化的ストレスに対抗するものとして期待され (Tardif, J. C. et al. : N. Eng. J. Med. 1997, 337: 365-372)、また、狭心症の治療に外因性のNO供与剤としてニトログリセリン製剤などの硝酸剤が使用されているが、未だこの治療戦略を満足する薬剤や治療法は確立していない。

また、治療の目的はインスリン抵抗性に起因する血管系の合併症を予防して患者の生命を延長し、かつ充実した生活を送らせることにある。このためには生涯にわたる長期的な管理が必要であり、薬物療法が長期間にわたって行われることとなる。上述したようにインスリン抵抗性の治療薬としては、様々な検討がなされているが、副作用や長期連用の安全性、また、QOL (quality of life) の改善といった点で、まだ全てを十分に満たした薬剤は存在しないというのが現状である。よって、真に望ましい条件を備えた治療薬の開発が切望されている。

なお、本発明の治療剤の有効成分である式 (I) の化合物は公知化合物であり、悪性高フェニルアラニン血症、うつ病、パーキンソン病、その他の治療薬としての用途が知られている。例えば、特開昭59-25323号公報、同59-76086号公報、同61-277618号公報、同63-267781号公報を参照。

発明の概要

本発明は、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患に対し、その病態の進展を抑制し、諸合併症の進展を抑制し、患者の日常生活の質を高めるべく、副作用がなく安全な治療剤を提供することを目的とする。

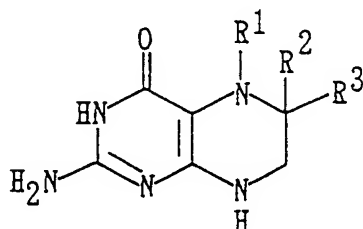
本発明者らはインスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の治療に対し、活性酸素種の産生亢進およびNO産生低下の双方を制御し、正常化ならしめ

ればインスリン抵抗性状態に因る内皮機能障害を改善できるのではないかと仮説をたてた。そして、内皮依存性血管弛緩反応の改善を指標に鋭意検討を重ねた結果、驚くべきことにNOSの補酵素であるBH4がインスリン抵抗性状態での内因性NOの産生低下を抑制するとともに、活性酸素種の産生亢進を抑制し、内皮依存性血管弛緩反応の低下を有意に改善することを認め、BH4のインスリン抵抗性状態における血管機能異常改善作用を見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、BH4類製剤による、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の効果的な治療に関するものである。

発明の詳細な説明

10 本発明は、式(I)：



[式中、R¹およびR²は、それぞれ水素原子を表すか、または一緒になって単結合を表し、R¹およびR²が水素原子を表す場合には、R³は-CH(OH)CH(OH)CH₃、-CH(OCOCH₃)CH(OCOCH₃)CH₃、-CH₃、-CH₂OH又はフェニル基を表し、R¹およびR²が一緒になって単結合を表す場合には、R³は-COCH(OH)CH₃を表す]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患を予防または治療するための薬剤である。

本明細書において、インスリン抵抗性とは、一定の分泌されるインスリンによる末梢糖利用の亢進が減弱し、一方、肝臓より放出されるグルコース量の抑制が減弱して耐糖能異常が誘導される他、インスリンによる脂肪分解の抑制も減弱している病態である。特徴的には高インスリン血症を伴う場合が多いが、高インスリン血症は必須の現象ではない。また、インスリン感受性細胞だけでなく、血管壁細胞でもインスリン抵抗性が存在することが、報告されている。インスリン抵

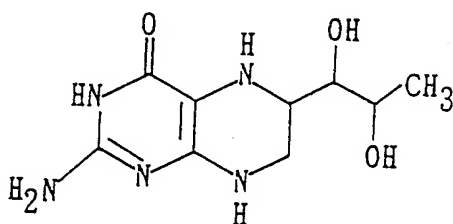
抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患とは、インスリン抵抗性が原因となって発症する疾患、インスリン抵抗性が症状を悪化させる疾患、インスリン抵抗性が治癒を遅らせる疾患等を含む。例えば高血圧、高脂血症、動脈硬化、冠攣縮性狭心症、労作性狭心症、脳血管狭窄性病変、脳循環不全、脳血管攣縮、末梢循環障害、経皮経管冠動脈形成術（P T C A）または冠動脈バイパス術（C A B G）後の冠動脈再狭窄、肥満、インスリン非依存型糖尿病、高インスリン血症、脂質代謝異常、冠動脈硬化性心疾患などにおいて、インスリン抵抗性が関与する場合が挙げられる。

BH 4は、これらの疾患を有する患者に投与されたとき、体内でのN O Sの機能を賦活し、N O産生を亢進するとともに活性酸素種の産生を抑制して、血管内皮細胞障害の改善によりこれらの疾患を予防または治療することができる。

したがって、本発明の治療または予防対象は、血管トーンスの異常や内皮機能障害を有する血管機能異常に関与するインスリン抵抗性の疾患である。

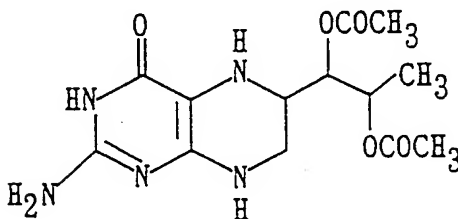
本発明の有効成分である式（I）で表される化合物には次のものおよびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる：

（6 R）－L－エリスロー5，6，7，8－テトラヒドロビオプテリン（BH 4）

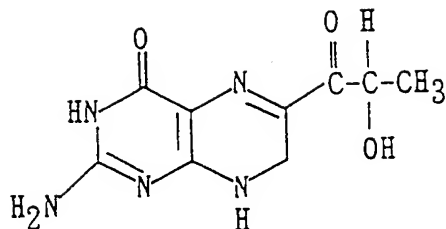


（6 R，S）－5，6，7，8－テトラヒドロビオプテリン

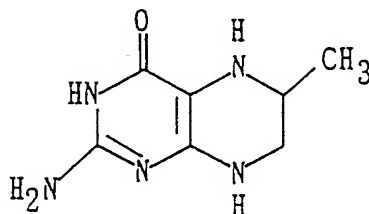
1'，2'－ジアセチル－5，6，7，8－テトラヒドロビオプテリン



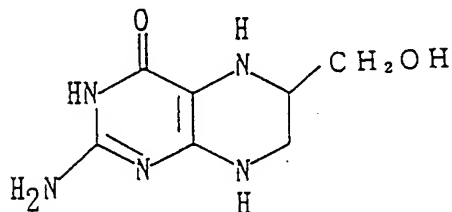
セピアプテリン



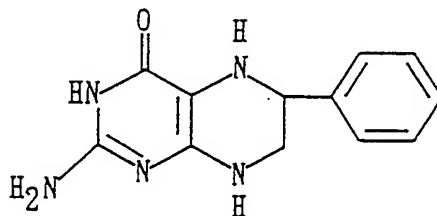
6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン



6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン



6-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン



- 5 以上の化合物で、好ましい化合物は5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン類又はその塩であり、更にそのうちでも最も好ましい化合物はBH₄又はその塩である。

本発明で有効成分として使用する式(I)で表される化合物は公知化合物である。例えば、特開昭59-25323号公報、同59-76086号公報、同6

1-277618号公報、同63-267781号公報参照。これらは適当な塩として用いてもよく、そのような塩としては薬理的に無毒性の酸、例えば、塩酸、リン酸、硫酸、ホウ酸等の鉱酸、及び、酢酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸、メシル酸等の有機酸との塩が例示される。

- 5 本発明の薬剤は前記した疾患に有効である。例えば、限定されるわけではないが、インスリン抵抗性が関与する高血圧、高脂血症、動脈硬化、冠攣縮性狭心症、労作性狭心症、脳血管狭窄性病変、脳循環不全、脳血管攣縮、末梢循環障害、経皮経管冠動脈形成術（PTCA）または冠動脈バイパス術（CABG）後の冠動脈再狭窄、肥満、インスリン非依存型糖尿病、高インスリン血症、脂質代謝異常、
- 10 冠動脈硬化性心疾患などの疾患に有効である。

本発明の治療剤は、式（I）で表される化合物を一般の医薬製剤に用いられる担体と、常法によって経口、直腸又は非経腸（静脈内、髄液中への投与を含む）投与に適する製剤形態にすることにより製造される。

- これら医薬製剤に用いられる担体としては、用いられる剤形によるが、一般的
- 15 に賦形剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。

- 賦形剤の代表的な例としては澱粉、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、セルロース等があり、結合剤としてはポリビニルピロリドン、澱粉、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴムなどがある。又、崩壊剤の例としてはデンプン、寒天、ゼラチン末、セルロース、CMCなどがあるが、一般に用いられ
- 20 ている賦形剤、結合剤、崩壊剤であればこれら以外でもよい。

- 本発明の治療剤は、好ましくは上記担体以外に、有効成分を安定化するための酸化防止剤を含有する。酸化防止剤は医薬製剤に一般に使用されているものから適宜選択され、例えば、アスコルビン酸、N-アセチルシステイン、L-システイン、d1- α -トコフェロール、天然トコフェロール等があげられる。使用する
- 25 量は、活性成分（1種またはそれ以上）を安定化させる量であればよいが、一般的には活性成分1に対し重量で0.2ないし2.0が好ましい。

経口投与に適する本発明の製剤は各々所定量の活性成分（1種またはそれ以上）を含有する錠剤、舌下錠、カプセル剤、粉末、散剤、顆粒剤もしくは細粒剤として、またはシロップ、エマルジョン若しくは頓服剤のような非水性液中の懸

濁液として提供できる。

例えば、顆粒剤は、活性成分（１種またはそれ以上）と１種またはそれ以上の前記担体、酸化防止剤等の補助成分を均一に混合して造粒し、ふるいを用いてメッシュをそろえることにより提供される。錠剤は、活性成分（１種またはそれ以上）を、場合により１種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形により製造できる。カプセル剤は、活性成分（１種またはそれ以上）を、場合により１種またはそれ以上の補助成分と均一に混合した粉末または顆粒を適当なカプセルに充填機等を用いて充填して製造する。直腸投与用の製剤は、カカオ脂などの慣用の担体を使用し、座薬として提供できる。非経腸投与用製剤は、殺菌室素浄化容器中に活性成分（１種またはそれ以上）を乾燥固体として密封して提供できる。この乾燥固体製剤は非経腸投与時に、所定量の無菌水に分散もしくは溶解して患者に投与することができる。

これらの製剤の製造においては、有効成分及び通常の担体の他に前述の酸化防止剤を加えて製剤することが好ましく、又所望により緩衝剤、風味付与剤、表面活性剤、増粘剤、潤滑剤、滑沢剤等から選ばれる１種またはそれ以上の補助成分をさらに含有してもよい。

活性成分、すなわち、式（Ⅰ）で表される化合物の投与量は投与経路、処置される症状、および処置を受ける患者によって変わることは勿論のことであるが、最終的には医師の判断にまかせられる。

例えば、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患を処置するのに適当な投与量は、投与の目的、対象者の年齢、体重、状態等により異なるが、経口投与の場合、 $0.1 \sim 50 \text{ mg} / \text{kg} \text{ (体重)} / \text{日}$ の範囲にあり、代表的な好適投与量は $0.5 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg} \text{ (体重)} / \text{日}$ である。

所望の投与量は上記の活性成分を１日１回投与してもよいが、１日中の適当な間隔で２～４回分割投与してもよい。

活性成分は単独で、そのまま他の成分と混合せずに投与することもできるが、投与量の調節を容易にするため等の理由から適用疾患に応じた他の活性成分を医薬製剤として投与することもできる。

また、本発明の製剤は、有効成分として式（Ⅰ）で表される化合物と共に、N

○Sの基質または補酵素もしくは補因子の、例えばL-アルギニン、フラビン類（例えば、FAD、FMN等）およびカルシウムよりなる群から選ばれる少なくとも1種を補助的有効成分として含有してもよい。これら、有効成分の混合により、式（I）で表される化合物の単独使用に比べて、一層優れた治療効果を期待
5 できる。本発明製剤中における上記各成分の比率は特に限定されないが、例えば、重量で式（I）で表される化合物の1に対して、L-アルギニン、フラビン類およびカルシウムよりなる群から選ばれる少なくとも1種を0.1～10の範囲、好ましくは0.5～2の範囲とすることができる。

この混合製剤により、例えばインスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う
10 疾患を治療する際の適当な投与量は、投与の目的、対象者の年齢、体重、状態等により異なるが、経口投与の場合、有効成分の合計量として0.1～50mg/kg（体重）/日の範囲にあり、好ましくは0.5～10mg/kg（体重）/日である。

治療に当たり、式（I）で表される化合物を単独で有効成分として含む製剤お
15 よび他の有効成分とともに含む製剤の選択は、年齢、症状等に応じて医師により適宜選択される。

本発明に用いられる活性成分は、（6R）-L-エリスロー5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン（BH4）およびその塩が最も好ましいが、（6R, S）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン、1', 2'-ジアセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン、セピアプテリン、6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン、6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリンまたは6-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン
20 およびそれらの塩等の類似化合物でもよい。しかし、生体内に存在する天然体であるBH4が好ましいことは言うまでもない。このBH4・2塩酸塩のラットに対する急性毒性は経口投与で2g/kg（体重）以上であり、ほとんど毒性は見
25 い出されない。また、光学活性体でない（6R, S）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリンも、特開昭59-25323号公報におけるパーキンソン病の治療にも見られるように毒性は弱く、本発明の治療に用いられることは可能である。これら以外の式（I）に属する化合物も、急性毒性は殆ど見いだされない。

以下の実施例に従ってさらに詳細に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

実施例

5 実施例 1 (顆粒剤、細粒剤)

ポリビニルピロリドン (コリドン 30) 1 部 (重量部) を滅菌精製水に溶かし、これにアスコルビン酸 10 部および L-システイン・塩酸塩 5 部を加え均一な溶液とした後、BH4・2 塩酸塩 10 部を加え均一とした。

10 この溶液を賦形剤 (マンニトールまたは乳糖) 59 部および崩壊剤 [コーンスターチまたはヒドロキシプロピルセルロース (LH-22)] 15 部に加え、練合、造粒、乾燥した後、篩別した。

実施例 2 (錠剤)

実施例 1 で作った活性成分の均一溶液に乳糖 58 部、微結晶セルロース 15 部を混合したのち、さらにステアリン酸マグネシウム 1 部を加え混合し打錠した。

15 実施例 3 (カプセル剤)

実施例 1 で作成した剤形のものをカプセルに充填した。但し滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを 0.2% 添加して製剤したものをを用いた。

実施例 4 (注射用剤)

	BH4・2 塩酸塩	1.5 g
20	アスコルビン酸	1.5 g
	L-システイン・塩酸塩	0.5 g
	マンニトール	6.5 g

上記成分を滅菌精製水に溶かし、100ml とし除菌したものを、1ml 又は 2ml ずつバイアル又はアンプルにとり凍結乾燥密封した。

25 実施例 5 (注射用剤)

BH4・2 塩酸塩 2.0 g を無酸素で滅菌精製水に溶かし、100ml とした溶液を、除菌し、実施例 4 と同様に密封した。

実施例 6 (座薬用剤)

	BH4・2 塩酸塩	150 部
--	-----------	-------

アスコルビン酸	150部
L-システイン・塩酸塩	50部

上記成分を用い、均一な粉末にしたものをカカオ脂 9 9 5 0 部に分散させた。

実施例 7 (顆粒剤)

5	BH4・2 塩酸塩	5 部
	アスコルビン酸	5 部
	L-システイン・塩酸塩	2 部

上記成分を用いて均一な溶液とした。

- 一方マンニトール 5 5 部、ポリビニルピロリドン 1 部、ヒドロキシプロピルセル
 10 ルロース 1 4 部、ならびにL-アルギニンもしくはカルシウム 5 部を均一に混合
 したものに上記の溶液を加え、練合、造粒、乾燥した後、篩別した。

実施例 8 (顆粒剤)

	BH4・2 塩酸塩	5 部
	アスコルビン酸	5 部
15	L-システイン・塩酸塩	5 部
	マンニトール	5 2 部
	ポリビニルピロリドン (コリドン 3 0)	1 部
	ヒドロキシプロピルセルロース (LH-2 2)	1 2 部
20	L-アルギニンまたはカルシウム	1 0 部

上記成分を用い実施例 7 と同様に造粒し、篩別した。

実施例 9 (顆粒剤)

	BH4・2 塩酸塩	5 部
	アスコルビン酸	5 部
25	L-システイン・塩酸塩	2 部

上記成分を使用し均一溶液とした。

一方、L-アルギニンまたはカルシウム 1 0 部、マンニトール 5 0 部、ポリビ
 ニルピロリドン (コリドン 3 0) 1 部およびヒドロキシプロピルセルロース (L
 H-2 2) 9 部を均一に混合したものに上記溶液を練合、造粒、乾燥した後、篩

別した。

実施例 10

雄の Sprague-Dawley ラット (150 g, Charles River から入手) を用い、Hwang ら (Hwang, I-H. et al., Hypertension 10: 512, 1987) に記載された方法に従い、フルクトース食負荷によりインスリン抵抗性を伴うモデル群 (以下、「FR 群」という) を作成した (インスリンペレット、Linshin Canada Inc. 社製、オンタリオ、カナダ)。また、スターチ食で飼育した対照群 (以下、「CTR 群」という) を作成した (FR 群、n=16; CTR 群: n=16)。食餌として、FR 群には、炭水化物 67% (重量%、以下同様) (このうち、フルクトース 98%、オリエンタル酵母社製)、脂肪 13% およびタンパク質 20% を、CTR 群には、炭水化物 58%、脂肪 12% およびタンパク質 30% を与えた。FR 群と CTR 群の各々 8 匹ずつに $\text{BH}_4 \cdot 2$ 塩酸塩を 10 mg/kg (体重) / 日経口投与した (各々「FR+BH4 群」と「CTR+BH4 群」と言う)。8 週間後に胸部大動脈を採取した。各群につき内皮を剥離した切片 (EC (-))、剥離しない切片 (EC (+)) を作成し、以下のようにスーパーオキシドアニオン (O_2^-) 生成量、内皮型 NOS (eNOS) 活性および内皮依存性血管弛緩能の検討を行った。

統計

統計解析は群間の統計については、one-way ANOVA により行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。さらに多重比較を Bonferroni/Dunn により行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

胸部大動脈組織片におけるスーパーオキシドアニオン (O_2^-) 生成量

O_2^- 生成量の測定は、ルシゲニン化学発光法 (Ohara et al., J. clin. Invest. 91: 2546, 1993) を用いて行った。FR 群、CTR 群、FR+BH4 群および CTR+BH4 群の 4 群の EC (+) についての結果を、以下の表 1 に示す。

表1 O_2^- 生成量 (100cpm/mg乾燥重量)

群	例数	平均値	標準偏差
CTR	4	123.1	34.5
CTR+BH4	4	189.3	39.2
FR	4	263.6	35.9
FR+BH4	4	118.0	24.5

表1に示したように、BH4を投与しない場合、EC(+)ではFR群の O_2^- 生成量はCTR群と比較し2倍以上の有意($p < 0.001$)な高値を示したが、FR群ではBH4投与により O_2^- 生成量が有意($p < 0.001$)に低下した。

EC(-)では4群間に有意差を認めなかった。

5 内皮型NOS活性

eNOS活性の測定は、Rees, D. et al., Hypertension 28:367, 1996に従って行った。各4群のEC(+)についての結果を、以下の表2に示す。

表2 eNOS活性 (pmol/分/mgタンパク質)

群	例数	平均値	標準偏差
CTR	5	63.4	13.0
CTR+BH4	4	57.0	8.5
FR	5	22.3	10.9
FR+BH4	4	60.2	18.5

表2に示したように、BH4を投与しない場合、FR群はCTR群と比較してeNOS活性が50%以下に有意($p < 0.001$)に低下したが、BH4投与

により有意 ($p < 0.001$) に改善した。

内皮依存性血管弛緩能

内皮依存性血管弛緩能の測定は、ink-writing oscillograph (日本光電工業社製)、圧トランスデューサー (日本光電工業社製) を用いて、等尺張力試験 (Toda, N. et al., Stroke 24:1584, 1993) により行った。数値は、大動脈片を $1-3 \times 10^{-7} \text{M}$ の 1-フェニレフリンで部分収縮した後、 10^{-4}M のパパベリンによる最大弛緩能に対する % 最大弛緩能で示した。各 4 群の EC (+) でのアセチルコリン (10^{-5}M) およびカルシウムイオノフォア (A23187、シグマ社製) ($3 \times 10^{-7} \text{M}$) による内皮依存性血管弛緩能をそれぞれ表 3 および表 4 に示した。

表 3 アセチルコリンによる内皮依存性血管弛緩能
(% 最大弛緩能)

群	例数	平均値	標準偏差
CTR	5	89.0	3.9
CTR+BH4	5	92.9	2.9
FR	8	65.9	6.9
FR+BH4	8	82.6	2.9

表 4 カルシウムイオノフォアによる内皮依存性血管弛緩能
(% 最大弛緩能)

群	例数	平均値	標準偏差
CTR	8	85.6	7.1
CTR+BH4	8	86.4	8.0
FR	8	66.9	7.9
FR+BH4	8	81.8	2.7

表 3 および表 4 に示したように、BH₄ を投与しない場合、FR 群はCTR 群と比較してアセチルコリンおよびカルシウムイオノフォアによる内皮依存性の血管弛緩反応が有意 ($p < 0.001$) に低下したが、BH₄ 投与により有意 ($p < 0.001$) に回復した。

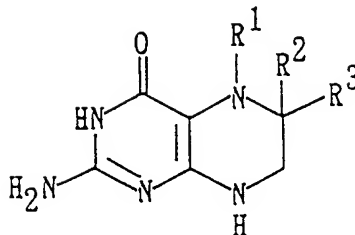
5

以上、FR 群では、BH₄ の投与によりO₂⁻生成量の低下、eNOS 活性の亢進および内皮依存性血管弛緩反応の回復が認められ、血管機能の異常が改善された。これに対し、CTR 群ではBH₄ を投与しても上記のいずれにおいても有意な変化が認められなかった。

- 10 以上説明したように、本発明はインスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患を有効に予防および／または改善する治療剤を提供するものである。また、本発明の治療剤の有効成分は生体内にもともと存在する物質なので長期間使用しても副作用等の心配がない。

請求の範囲

1. 式 (I) :



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子を表すか、または一緒になって単結合を表し、 R^1 および R^2 が水素原子を表す場合には、 R^3 は $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 又はフェニル基を表し、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を表す場合には、 R^3 は $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ を表す]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療剤。

10 2. インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患が、活性酸素の産生亢進がある疾患である、請求項1に記載の予防又は治療剤。

3. インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患が、NO産生減少がある疾患である、請求項1に記載の予防または治療剤。

15 4. 式(I)の R^3 が $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の予防または治療剤。

5. 冠攣縮性狭心症の予防または治療剤である、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の予防または治療剤。

6. 労作性狭心症の予防または治療剤である、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の予防または治療剤。

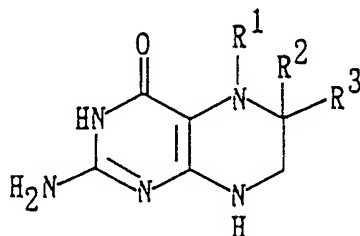
20 7. 経皮経管冠動脈形成術(PTCA)または冠動脈バイパス術(CABG)後の冠動脈再狭窄の予防または治療剤である、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の予防または治療剤。

8. 動脈硬化の予防または治療剤である、請求項1ないし4のいずれか1項

に記載の予防または治療剤。

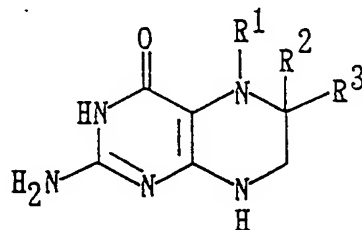
9. 脳血管狭窄性病変の予防または治療である、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の予防または治療剤。

10. 式(I) :



- 5 [式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子を表すか、または一緒になって単結合を表し、 R^1 および R^2 が水素原子を表す場合には、 R^3 は $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 又はフェニル基を表し、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を表す場合には、 R^3 は $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ を表す]
- 10 で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療剤の製造のための使用。

11. 式(I) :



- [式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子を表すか、または一緒になって単結合を表し、 R^1 および R^2 が水素原子を表す場合には、 R^3 は $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 又はフェニル基を表し、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を表す場合には、 R^3 は $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ を表す]
- 15

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬剤を投与することを含む、インスリン抵抗性が関与する血管機能異常を伴う疾患の予防または治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00917

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/505 // C07D475/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/505 // C07D475/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 63267781, A (Suntory Ltd.), 4 November, 1988 (04. 11. 88) (Family: none)	1-10
A	JP, 61277618, A (Suntory Ltd.), 8 December, 1986 (08. 12. 86) & EP, 209689, A	1-10
A	JP, 59076086, A (The Wellcome Foundation Ltd.), 28 April, 1984 (28. 04. 84) & EP, 108890, A	1-10
A	JP, 59025323, A (Hans-Christoph Curtius), 9 February, 1984 (09. 02. 84) & US, 4758571	1-10
A	Jap. J. Pharmacology, 75 (1997) suppl. 1, 11p	1-10
A	Science, Vol. 272, p. 689-693	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
25 May, 1999 (25. 05. 99)Date of mailing of the international search report
15 June, 1999 (15. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00917

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ^o A61K31/505 // C07D475/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ^o A61K31/505 // C07D475/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 63267781, A (サントリー株式会社), 4. 11 月. 1988 (04. 11. 88) (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 61277618, A (サントリー株式会社), 8. 12 月. 1986 (08. 12. 86) & EP, 209689, A	1-10
A	J P, 59076086, A (ザ・ウエルカム・ファウンデーション・リミテッド), 28. 4月. 1984 (28. 04. 84) & EP, 108890, A	1-10
A	J P, 59025323, A (ハンス・クリストフ・クルティウス), 9. 2月. 1984 (09. 02. 84) & US, 47	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 05. 99	国際調査報告の発送日 15.06.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 種 村 慈 樹 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3491	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	5 8 5 7 1	
A	J a p . J . P h a r m a c o l o g y , 7 5 (1 9 9 7) s u p p l . 1 , 1 1 p	1 - 1 0
A	S c i e n c e , V o l . 2 7 2 , p . 6 8 9 - 6 9 3	1 - 1 0

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17 条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。